

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

514

(19) **Federal Republic of Germany** (12) **Laid-Open Document** (51)

[LOGO]

**German
Patent Office**

(11) **DE 3803972 A1**

(21) File number: P 38 03 972.9

(22) Application date: February 8, 1989

(42) Laid-open date: August 10, 1989

Int. Cl.:

A 61 K 49/00

B 01 J 13/02

C 08 J 3/14

// (B 01 J 13/02,

C 08 L 67:04,33:14,

33:26,61:02,59:00,

67:02,75:04,77:00,

88:00,

79:05)C 06 B 37/02,

31/04, C 07 C 21/073

18/02, 18/08, 11/173,

11/10, 9/14, 11/22,

13/10, 13/12, 43/06

(71) Applicant:

SCHERING AG, Berlin und Bergkamen, 1000 Berlin, DE

(72) Inventor:

Stein, Michael, Dr.; Heldmann,
Dieter; Fritsch, Thomas Dr.;
Siegert, Joachim, Dr.; Rößling,
Georg, Dr., 1000 Berlin DE

(74) Attorney:

Maikowski, Michael, Dipl.-Ing. Dr., Pat. Atty., 1000 Berlin

(54) **Ultrasonic contrast agent**

(57) The invention involves ultrasonic contrast agents consisting of micro particles of a bio-degradable polymer shell substance and the shell substance, according to the invention, being made of synthetic polymer material.

Description

The invention concerns micro particles according to the concept of patent claim 1, and procedures for their manufacture.

It is known that through peripheral injection of solutions which contain small gas bubbles cardiac echo-contrast can be produced (Roelandt J, Ultrasonic Med Biol 8:471-492, 1982). These gas bubbles are contained in physiologically comparable solutions, e.g., by shaking, as well as agitation, or by addition of the carbon dioxide. However, they are not standardized with regard to amount and size and can be only inadequately reproduced. Also, they are as a rule not stabilized so that their life span is short. Their average diameter is generally greater than the size of erythrocytes, so that no lung capillary passage is possible in continuous contrasting of organs such as the left heart, liver, kidney or spleen. And beyond that they are not suitable for quantification since the ultra-sound echo generated by them are compounded from several, not to be separated from each other, processes such as bubble formation, coalescence and dissolution. Therefore, it is, e.g., not possible to obtain images in the transit time with the help of this ultrasonic contrast agent by measuring the contrast cycle in the myocardium. Moreover, contrast agents are necessarily subject to those non-kinetically suitable scattering bodies.

In EP A2 01 31 540 is described the stabilization of gas bubbles by sugar. With it the reproducibility and homogeneity of the contrast effect indeed is improved, lung passage, however,

did not endure these bubbles.

In EP A2 01 22 624 and 01 23 235 is described that the gas bubble stabilization effect of sugar, sugar-alcohol and salts is increased by the addition of tonsids?? A lung capillary currency and the possibility for imaging of the vascular arterial branches and various organs such as the liver and spleen is provided by these ultrasonic contrast agents. The contrast effect in it, however, is limited to the vascular lumen since the bubbles are not absorbed by the cell tissue.

None of the better known ultra-sonic contrast agents remain very long unaltered in the body. Therefore, an organ image with sufficient signal intensity, after i.v. administration or quantifying, by selective enrichment, at present, is not possible.

Capsulation of gases, as for example air, as ultra-sonic contrast agents is described in EP A2 02 24 934. The shell material used here is consists of protein, in particular human serum-albumin with known allergenic characteristics to which cytotoxic effects could be added by denaturing.

The basic task of the invention is to create micro-particles which, besides exhibiting determinable and reproducible volumes of a considerably longer life span than those previously known, can be strengthened intra cellularly in the RES (reticulo-endothelial system) and, thereby, also in the liver and spleen.

This task is achieved, according to the invention, by micro particles which possesses a shell substance of biodegradable synthetic material.

The synthetic polymer material is selected from the following group:

polylactic acid,
 poly-ε-caprolactone
 copolymers of polylactic acid and polyglycolic acid
 or poly-ε-caprolactone
 polyhydroxybutyric acid
 polyhydroxyvaleric acid
 copolymers of polyhydroxybutyric acid and
 polyhydroxyvaleric acid
 poly(amino acids) as e.g. polyglutamic acid or
 polylysine
 polyalkylcyanoacrylate
 polydioxanone
 polyamide as e.g. of L-lysine or polypeptides and
 terephthalic acid, phthalic acid or sebacic acid
 polyacryldextrane
 polyacrylstarch
 polysaccharide
 polyacrylamide
 polyurethane
 polyester
 poly(ortho)ester
 polyacetal
 polyaminotriazole.

Advantageously, the micro particles contain gases and/or liquids with a boiling point below 60°C in the free or combined form.

Preferable, Air, nitrogen, inert gases, hydrogen, carbon dioxide, ammonia, oxygen are used as the gases.

As includable liquids, preferably, are the liquids selected from the following group:

1,1-dichloroethylene,
 2-methyl-2-butene,

isopropyl chloride,
 2-methyl-1,3-butadiene,
 2-butyne,
 2-methyl-1-butene,
 dibromo-difluoro-methane,
 furan,
 3-methyl-1-butene,
 isopentane,
 diethyl ether,
 3,3-dimethyl-1-butyne,
 dimethylaminoacetone,
 propylene oxide,
 N-ethylmethylamine,
 bromomethane,
 N-ethyldimethylamine,
 methylene chloride,
 pentane,
 cyclopentane,
 2,3-pentadiene,
 cyclopentene

A correspondingly advantageous procedure for manufacturing the ultrasonic contrast means according to the invention exists thereby, in that a polymer or copolymer is dissolved in one or more organic solvents, immiscible in water, and then after addition of another solvent, are emulsified in water and the obtained emulsion is filtered accordingly, then dried.

An alternative procedure exists thereby, in a polymer or copolymer is dissolved in one or more organic solvents, immiscible in water, which contain gas bubbles and then, after addition of another solvent or another polymer, are precipitated or emulsified, accordingly, in water and the respective suspension or emulsion obtained is

filtered, then dried.

Advantageously, the products obtained are finely ground.

In this procedure furan, pentane, acetone, dioxane, ethyl acetate, p-xylol, methylene chloride, cyclohexane or n-hexane or solvent mixture of them are used the solvent. An emulsifier produces the corresponding emulsion.

In another variation of the manufacturing process, not from a polymer, but from a monomer starting point, the polymer of the shell substance is formed from it. Thereby, it is such that a monomer is dissolved in one or more organic solvents and emulsified in 5 - 30 parts of water or 0.01 - 0.1 N hydrochloric acid against the addition of emulsifiers or buffer substances at a temperature below the boiling point of the organic solvent and to this emulsion is added a 0.2 - 20% aqueous solution against a second monomer or a higher pH value substance and then dried.

In another mode of operation, a monomer is dissolved in one or more gas bubble containing liquids against the addition of emulsifiers or buffer substances and this solution is added against a 0.2 - 20% solution of a second monomer or a higher pH value substance in solution or gaseous form and then dried.

Terephthaloyl or sabecoyl chloride or cyanoacrylic acid ester is used as the first monomer, L-lysine as the second monomer and by way of example 2-methyl-1,3-butadiene, dioxane, methylene chloride, toluol or cyclohexane as the organic solvent.

According to another procedure the ultrasonic contrast means are manufactured thereby in that in a 0.5 - 10% aqueous solution of a monomer, which

then contains additives such as emulsifiers (0.01 - 5%) or quasi-emulsifiers (0.1 - 5%), generates gas bubbles and then a cross-linked substance and/or reaction initiator are added.

The above described ultrasonic contrast means could be used both for diagnostic or therapeutic procedures.

The invention is explained by means of the following examples:

Example 1:

500 mg polylactide were dissolved in 4 ml of furan and 0.6 ml cyclohexane and 40 ml of this solution, which contained in a 0.1% Pluronic® solution at F° 127 was emulsified, whereby the temperature during emulsification was kept under 15°C. The temperature, accordingly, was raised gradually to evaporate the organic solvent. In addition, the existing suspension is freeze-dried.

Example 2:

300 mg α -cyanoacrylic acid butyl ester were dissolved in 1 ml of furan and this solution is emulsified in 10 ml 0.1 N hydrochloric acid, which contains 1% Pluronic® F° 127, whereby the temperature during emulsification was kept under 15°C. After completion of polymerization, the existing suspension is freeze-dried.

Example 3:

200 mg α -cyanoacrylic acid butyl ester were dissolved in 0.4 ml of isoprene and emulsified in 30

ml 0.01N hydrochloric acid, which contains 1% Pluronic® F° 127, whereby the temperature during emulsification was kept under 10°C. After completion of polymerization the suspension is neutralized with 0.1 N NaOH and isolated with NaCl.

Example 4:

400 mg α -cyanoacrylic acid butyl ester were dissolved in 0.4 ml of methylene chloride and emulsified in 30 ml 0.01N hydrochloric acid, which contains 1% Pluronic® F° 127, whereby the temperature during emulsification was kept under 10°C. After completion of polymerization the suspension is neutralized with 0.1 N NaOH and isolated with NaCl.

Patent Claims

1. Ultrasonic contrast agents consisting of micro particles of a bio-degradable polymer shell substance thereby characterized in that the shell substance is made of synthetic polymer material.
2. Ultrasonic contrast agents according to claim 1, thereby characterized in that the synthetic polymer material is selected from the following group of compounds:
 polylactic acid,
 poly- ϵ -caprolactone
 copolymers of polylactic acid and polyglycolic acid or poly- ϵ -caprolactone
 polyhydroxybutyric acid
 polyhydroxyvaleric acid

copolymers of polyhydroxybutyric acid and polyhydroxyvaleric acid
 poly(amino acids) such as, e.g. polyglutamic acid or polylysine
 polyalkylcyanoacrylate
 polydioxanone
 polyamide such as, e.g., of L-lysine or polypeptides
 and
 terephthalic acid, phthalic acid or sebacic acid
 polyacryldextrane
 polyacrylstarch
 polysaccharide
 polyacrylamide
 polyurethane
 polyester
 poly(ortho)ester
 polyacetal
 polyaminotriazole

3. Ultrasonic contrast agents according to claim 2, thereby characterized in that the micro particles contain gases and/or liquids in free or combined form with a boiling point below 60°C
4. Ultrasonic contrast agents according to at least one of the claims 1 - 3, thereby characterized in that used as gases are air, nitrogen, inert gases, oxygen, carbon dioxide, hydrogen, ammonia, or hydrogen.
5. Ultrasonic contrast agents according to at least one of the claims 1 - 4, thereby characterized in that the micro particle liquids are selected from the group
 1,1-dichloroethylene
 2-methyl-2-butene
 isopropyl chloride

2-methyl-1,3-butadiene
 2-butyne
 2-methyl-1-butene
 dibromo-difluoro-methane
 furan
 3-methyl-1-butene
 isopentane
 diethyl ether
 3,3-dimethyl-1-butyne
 dimethylaminoacetone
 propylene oxide
 N-ethylmethylamine
 bromomethane
 N-ethyldimethylamine
 methylene chloride
 pentane
 cyclopentane
 2,3-pentadiene
 cyclopentene

6. Procedures for the manufacture of ultrasonic contrast agents according to at least one of the claims 1-5, thereby characterized in that a polymer or copolymer is dissolved in one or more organic solvents immiscible in water and then is emulsified in water after adding another solvent and then the emulsion content is filtered, then dried.

7. Procedures for the manufacture of ultrasonic contrast agents according to at least one of the claims 1-5, thereby characterized in that a polymer or copolymer is dissolved in one or more organic solvents immiscible in water, containing gas bubbles and then, after adding another solvent or another polymer, precipitates or emulsifies in water and then the

suspension or emulsion content is filtered, then dried.

8. Procedures according claim 6 or 7, thereby characterized in that a mixture of polymers from claim 2 is used as the polymer.

9. Procedures according to at least one of the claims 6 - 8, thereby characterized in that furan, pentane, acetone, dioxane, ethyl acetate, p-xylol, methylene chloride, cyclohexane or n-hexane or a solvent mixture of them is used as the solvent.

10. Procedures according to claim 6 - 9, thereby characterized in that an emulsifier is added to the emulsion.

11. Procedures for the manufacture of ultrasonic contrast agents according to at least one of the claims 1 -5 thereby characterized in that a monomer is dissolved in one or more organic solvents and in 5 - 30 parts water or 0.01 - 0.1 N hydrochloric acid then with the addition of emulsifiers and buffer substances is emulsified at a temperature below half of the boiling point of the organic solvents and this emulsion is added to a 0.2% - 20% aqueous solution of a second monomer or else the solution of a higher pH substance and then dried.

12. Procedures for the manufacture of ultrasonic contrast agents according to at least one of the claims 1 - 5 thereby characterized in that a monomer is dissolved in one or more gas bubble containing fluids then under the addition of an emulsifier or buffer substance and this solution is added to a 0.2% - 20% solution of a second monomer or a higher pH

OS 38 03 972

substance in solution or gas form and then dried.

13. Procedures according to 11 thereby characterized in that terephthaloyl or sebacoyl chloride or cyanacrylic acid ester is used as the first monomer; L-lysine as the second monomer and 2-methyl-1,3-butadiene, methylene chloride, toluol, dioxane or cyclohexane as the organic solvent.

14. Procedures according to at least one of the claims 6, 7, 11, 12, thereby characterized in that the end product is finely ground up.

15. Procedures for the manufacture of ultrasonic contrast agents according to one of the claims 1 - 5 thereby characterized in that in a 0.5 - 10% aqueous solution of a monomer, which contains additives such as emulsifiers (0.01 - 5%) or quasi-emulsifiers (0.1 - 5%), are produced bubbles and then a cross-linking substance and/or a reaction initiator is added.

16. Use of ultrasonic contrast agents according to any of the claims 1 - 5 for diagnostic and therapeutic procedures.

⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3803972 A1

② Aktenzeichen: P 38 03 972.9
⑦ Anmeldetag: 5. 2. 88
④ Offenlegungstag: 10. 8. 89

⑥ Int. Cl. 4:
A61 K 49/00

B 01 J 13/02
C 08 J 3/14
// (B01J 13/02,
C08L 67:04,33:14,
33:26,81:02,89:00,
67:02,75:04,77:00,
89:00,
79:08)C08B 37/02,
31/04,C07C 21/073,
19/02, 19/08,11/173,
11/10,9/14,11/22,
13/10,13/12,43/06

Behördenabteilung

DE 3803972 A1

⑦① Anmelder:
Schering AG, Berlin und Bergkamen, 1000 Berlin, DE
⑦② Vertreter:
Malkowski, M., Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anw., 1000
Berlin

⑦③ Erfinder:
Stein, Michael, Dr.; Heldmann, Dieter; Frittsch,
Thomas, Dr.; Slegert, Joachim, Dr.; Röbling, Georg,
Dr., 1000 Berlin, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Ultraschallkontrastmittel

Die Erfindung betrifft Ultraschallkontrastmittel, beste-
hend aus Mikropartikel einer bioabbaubaren polymeren
Hüllsubstanz, und erfindungsgemäß besteht die Hüllsub-
stanz aus synthetischem polymeren Material.

DE 3803972 A1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Mikropartikel nach dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1 und Verfahren zu deren Herstellung.

Es ist bekannt, daß durch periphere Injektion von Lösungen, die feine Gasblasen enthalten, cardiale Echo-kontraste erzielt werden können (Roelandt J, Ultra-sound Med Biol 8:471-492, 1982). Diese Gasblasen werden in physiologisch verträglichen Lösungen z. B. durch Schütteln, andere Agitation oder durch Zusatz von Kohlendioxid erhalten. Sie sind jedoch hinsichtlich Anzahl und Größe nicht standardisiert und können nur unzulänglich reproduziert werden. Auch sind sie in der Regel nicht stabilisiert, so daß ihre Lebensdauer gering ist. Ihre mittleren Durchmesser liegen meist über Erythrocytengröße, so daß keine Lungenkapillarpassage mit nachfolgender Kontrastierung von Organen wie linkes Herz, Leber, Niere oder Milz möglich ist. Darüberhinaus eignen sie sich nicht für Quantifizierungen, da sich das von ihnen erzeugte Ultraschallecho aus mehreren, nicht voneinander zu trennenden Prozessen wie Blasenentstehung, Koaleszenz und Auflösung zusammensetzt. So ist es z. B. nicht möglich, mit Hilfe dieser Ultraschall-Kontrastmittel über die Messung des Kontrastverlaufs im Myokard Aussagen über die Transitzeiten zu gewinnen. Hierzu sind Kontrastmittel notwendig, deren Streukörper keiner eigenen Kinetik unterliegen.

In der EP A2 01 31 540 ist die Stabilisierung der Gasblasen durch Zucker beschrieben. Damit wird zwar die Reproduzierbarkeit und Homogenität des Kontrasteffektes verbessert, eine Lungenpassage überstehen diese Blasen jedoch nicht.

In den EP A2 01 22 624 und 01 23 235 wird beschrieben, daß der gasblasenstabilisierende Effekt von Zuckern, Zuckeralkoholen und Salzen durch Zusatz von Tensiden verbessert wird. Eine Lungenkapillargängigkeit und die Möglichkeit zur Darstellung des arteriellen Gefäßschenkels und verschiedener Organe wie Leber oder Milz ist bei diesen Ultraschallkontrastmitteln gegeben. Der Kontrasteffekt ist hierbei jedoch auf das Gefäßlumen beschränkt, da die Bläschen nicht von den Gewebezellen aufgenommen werden.

Keines der bisher bekannten Ultraschall-Kontrastmittel verbleibt längere Zeit unverändert im Körper. Eine Organdarstellung mit ausreichender Signalintensität durch selektive Anreicherung nach i. v. Gabe oder Quantifizierungen sind daher z. Z. nicht möglich.

Eine Verkapselung von Gasen, wie beispielsweise Luft als Ultraschall-Kontrastmittel wird in der EP A2 02 24 934 beschrieben. Das hierbei verwendete Wandmaterial besteht aus Protein, insbesondere menschliches Serumalbumin mit den bekannten allergenen Eigenschaften, zu denen durch eine Denaturierung cytotoxische Effekte hinzukommen können.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Mikropartikel zu schaffen, die neben bestimm- und reproduzierbaren Volumina eine erheblich längere Lebensdauer als bisher bekannt aufweisen und intrazellulär in RES und damit auch in der Leber oder Milz angereichert werden können.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch Mikropartikel, die eine Hüllsubstanz aus bioabbaubarem synthetischem Material aufweisen, gelöst.

Das synthetische polymere Material wird aus der nachfolgenden Gruppe ausgewählt:
Polymilchsäure
Poly E-caprolacton

Copolymere aus Polymilchsäure und Polyglykolsäure oder

Poly E-caprolacton

Polyhydroxybuttersäure

5 Polyhydroxyvaleriansäure

Copolymere aus Polyhydroxybutter- und -valeriansäure

Poly(-aminosäuren) wie z. B. Polyglutaminsäure oder

Polylysin

Polyalkylcyanoacrylate

10 Polydioxanon

Polyamid wie z. B. aus L-Lysin oder Polypeptiden und

Terephthalsäure, Phthalsäure oder Sebacylsäure

Polycrylextran

Polyacrylatstärke

15 Polyacrylsaccharid

Polyacrylamid

Polyurethan

Polyester

Poly(ortho)ester

20 Polyacetal

Polyaminotriazol

Mit Vorteil enthalten die Mikropartikel Gase und/oder Flüssigkeiten mit einem Siedepunkt unter 60°C in freier oder gebundener Form.

25 Als Gase werden bevorzugt Luft, Stickstoff, Edelgase, Wasserstoff, Kohlendioxid, Ammoniak oder Sauerstoff verwendet.

Als einschließbare Flüssigkeiten werden bevorzugt Flüssigkeiten aus folgender Gruppe ausgewählt:

30 1.1 Dichlorethylen

2 Methyl 2 Buten

Isopropylchlorid

2 Methyl 1,3 Butadien

2 Butin

35 2 Methyl 1 Buten

Dibromdifluormethyn

Furan

3 Methyl 1 Buten

Isopentan

40 Diethylether

3,3 Dimethyl 1 Butin

Dimethylaminoacetone

Propylenoxid

N-Ethylmethylamin

45 Brommethan

N-Ethyl dimethylamin

Methylenchlorid

Pentan

Cyclopentan

50 2,3-Pentadien

Cyclopenten

Ein besonders vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Ultraschallkontrastmittel besteht darin, daß ein Polymer oder ein Copolymer in einem oder mehreren mit Wasser nicht mischbaren, organischen Lösungsmitteln gelöst und anschließend ggf. nach Zusatz eines weiteren Lösungsmittels in Wasser emulgiert werden und die erhaltende Emulsion anschließend filtriert, ggf. getrocknet wird.

Ein alternatives Verfahren besteht darin, daß ein Polymer oder ein Copolymer in einem oder mehreren Gasblasen enthaltenden Lösungsmitteln gelöst und anschließend ggf. nach Zusatz eines weiteren Lösungsmittels oder eines weiteren Polymeren ausfällt oder in Wasser emulgiert werden und die erhaltende Suspension oder Emulsion anschließend filtriert, ggf. getrocknet wird.

Mit Vorteil können die erhaltenen Produkte fein ge-

mahlen werden.

Bei diesen Verfahren wird als Lösungsmittel Furan, Pentan, Aceton, Dioxan, Ethylacetat, p-Xylol, Methylenchlorid, Cyclohexan oder n-Hexan oder ein daraus bestehendes Lösungsmittelgemisch verwendet. Der Emulsion wird insbesondere ein Emulgator zugesetzt.

In einer Modifikation des Herstellungsverfahrens wird nicht von einem Polymeren ausgegangen, sondern von Monomeren, aus denen das Polymer der Hüllsubstanz gebildet wird. Dabei wird so gearbeitet, daß ein Monomer in einem oder mehreren organischen Lösungsmitteln gelöst und in 5–30 Teilen Wasser oder 0,01–0,1 N Salzsäure ggf. unter Zusatz von Emulgatoren oder Puffersubstanzen bei einer Temperatur unterhalb des Siedepunkts des organischen Lösungsmittels emulgiert wird und dieser Emulsion eine 0,2%–20%ige wäßrige Lösung eines zweiten Monomeren oder ggf. die Lösung einer pH-Wert erhöhenden Substanz zugegeben und ggf. getrocknet wird.

Bei einer abgeänderten Arbeitsweise wird ein Monomer in einem oder mehreren Gasblasen enthaltenden Lösungsmitteln ggf. unter Zusatz von Emulgatoren oder Puffersubstanzen gelöst und dieser Lösung wird ggf. eine 0,2%–20%ige Lösung eines zweiten Monomeren oder eine pH-Wert erhöhende Substanz in gelöster oder gasförmiger Form zugegeben und ggf. getrocknet.

Als erstes Monomer wird Terephthaloyl- oder Sebacylchlorid oder Cyanacrylsäureester, als zweites Monomer L-Lysin und als organisches Lösungsmittel beispielsweise 2 Methyl 1,3 Butadien, Dioxan, Methylenchlorid, Toluol oder Cyclohexan verwendet.

Gemäß einem weiteren Verfahren werden die Ultraschallkontrastmittel dadurch hergestellt, daß in einer 0,5–10%igen wäßrigen Lösung eines Monomeren, die ggf. Zusätze wie Emulgatoren (0,01–5%) oder Quasieulgatoren (0,1–5%) enthält, Gasblasen erzeugt und danach eine quervernetzende Substanz und/oder ein Reaktionsstarter zugesetzt werden.

Die im vorstehend beschriebenen Ultraschallkontrastmittel werden insbesondere für diagnostische oder therapeutische Verfahren verwendet.

Die Erfindung wird durch folgende Beispiele erläutert:

Beispiel 1:

300 mg Polylactid werden in 4 ml Furan und 0,6 ml Cyclohexan gelöst und diese Lösung in 40 ml, die 0,1%iger Pluronic F 127-Lösung enthält, emulgiert, wobei die Temperatur während des Emulgierens unter 15°C gehalten wird. Die Temperatur wird anschließend zur Verdampfung des org. Lösungsmittels langsam erhöht. Anschließend wird die entstandene Suspension gefriergetrocknet.

Beispiel 2:

300 mg α -Cyanacrylsäurebutylester werden in 1 ml Furan gelöst und diese Lösung in 10 ml 0,1 N HCl, die 1% Pluronic F127 enthält, emulgiert, wobei die Temperatur während des Emulgierens unter 15°C gehalten wird. Nach Abschluß der Polymerisation wird die entstandene Suspension gefriergetrocknet.

Beispiel 3:

200 mg α -Cyanacrylsäurebutylester werden in 0,4 ml Isopren gelöst und in 30 ml 0,01 N HCl, die 1% Pluronic

F68 enthält, emulgiert, wobei die Temperatur während des Emulgierens unter 10°C gehalten wird. Nach Abschluß der Polymerisation wird die Suspension mit 0,1 N NaOH neutralisiert und mit NaCl isotonisiert.

Beispiel 4:

400 mg α -Cyanacrylsäurebutylester werden in 0,4 ml Methylenchlorid gelöst und in 60 ml 0,01 N HCl, die 1% Pluronic F127 enthält, emulgiert, wobei die Temperatur während des Emulgierens unter 10°C gehalten wird. Nach Abschluß der Polymerisation wird die Suspension mit 0,1 N NaOH neutralisiert und mit NaCl isotonisiert.

Patentansprüche

1. Ultraschallkontrastmittel bestehend aus Mikropartikeln einer bioabbaubaren polymeren Hüllsubstanz dadurch gekennzeichnet, daß die Hüllsubstanz aus synthetischem polymeren Material besteht.

2. Ultraschallkontrastmittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das synthetische Material aus der nachfolgenden Gruppe von Verbindungen ausgewählt wird:

Polymilchsäure
Poly E-caprolacton
Copolymere aus Polymilchsäure und Polyglykolsäure
oder Poly E-caprolacton
Polyhydroxybuttersäure
Polyhydroxyvaleriansäure
Copolymere aus Polyhydroxybutter- und valeriansäure
Poly(aminosäuren) wie z. B. Polyglutaminsäure
oder
Polylysin
Polyalkylcyanoacrylate
Polydioxanon
Polyamid wie z. B. aus L-Lysin oder Polypeptiden und
Terephthalsäure, Phthalsäure oder Sebacylsäure
Polyacryldextran
Polyacrylstärke
Polyacrylsaccharid
Polyacrylamid
Polyurethan
Polyester
Poly(ortho)ester
Polyacetal
Polyaminotriazol

3. Ultraschallkontrastmittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikel Gase und/oder Flüssigkeiten mit einem Siedepunkt unter 60°C in freier oder gebundener Form eingeschlossen enthalten.

4. Ultraschallkontrastmittel nach mindestens einem der Ansprüche 1–3, dadurch gekennzeichnet, daß als Gase Luft, Stickstoff, Edelgase, Wasserstoff, Kohlendioxid, Ammoniak oder Sauerstoff verwendet werden.

5. Ultraschallkontrastmittel nach mindestens einem der Ansprüche 1–4, dadurch gekennzeichnet, daß die eingeschlossenen Flüssigkeiten aus der Gruppe

1,1 Dichlorethylen
2 Methyl 2 Buten
Isopropylchlorid
2 Methyl 1,3 Butadien

2 Butin
 2 Methyl 1 Buten
 Dibromdifluormethan
 Furan
 3 Methyl 1 Buten
 Isopentan
 Diethylether
 3,3 Dimethyl 1 Butin
 Dimethylaminoaceton
 Propylenoxid
 N-Ethylmethylamin
 Brommethan
 N-Ethylmethylamin
 Methylenchlorid
 Pentan
 Cyclopentan
 2,3-Pentadien
 Cyclopenten
 ausgewählt werden.
 6. Verfahren zur Herstellung von Ultraschallkon- 20
 trastmitteln nach mindestens einem der Ansprü-
 che 1—5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Polymer
 oder Copolymer in einem oder mehreren, mit Was-
 ser nicht mischbaren, organischen Lösungsmitteln
 gelöst und anschließend ggf. nach Zusatz eines wei- 25
 teren Lösungsmittels in Wasser emulgiert werden
 und die erhaltene Emulsion anschließend filtriert,
 ggf. getrocknet wird.
 7. Verfahren zur Herstellung von Ultraschallkon- 30
 trastmitteln nach mindestens einem der Ansprü-
 che 1—5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Polymer
 oder Copolymer in einem oder mehreren, Gasblas-
 sen enthaltenden Lösungsmitteln gelöst und an-
 schließend ggf. nach Zusatz eines weiteren Lö- 35
 sungsmittels oder eines weiteren Polymeren ausge-
 fällt oder in Wasser emulgiert und die erhaltene
 Suspension oder Emulsion anschließend filtriert,
 ggf. getrocknet wird.
 8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch ge- 40
 kennzeichnet, daß als Polymer ein Polymer gem.
 Anspruch 2 verwendet wird.
 9. Verfahren nach mindestens einem der Ansprü-
 che 6—8, dadurch gekennzeichnet, daß als Lö-
 sungsmittel Furan, Pentan, Aceton, Dioxan, Ethyl- 45
 acetat, p-Xylol, Methylenchlorid, Cyclohexan oder
 n-Hexan oder ein daraus bestehendes Lösungsmit-
 telgemisch verwendet wird.
 10. Verfahren nach mindestens einem der Ansprü-
 che 6—9, dadurch gekennzeichnet, daß der Emul- 50
 sion ein Emulgator zugesetzt wird.
 11. Verfahren zur Herstellung von Ultraschallkon-
 trastmitteln nach mindestens einem der Ansprü-
 che 1—5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Mono-
 mer in einem oder mehreren organischen, Lösungs- 55
 mitteln gelöst und in 5—30 Teilen Wasser oder
 0,01—0,1 N Salzsäure ggf. unter Zusatz von Emul-
 gatoren oder Puffersubstanzen bei einer Tempera-
 tur unterhalb des Siedepunkts des organischen Lö-
 sungsmittels emulgiert wird und dieser Emulsion
 eine 0,2%—20%ige wäßrige Lösung eines zweiten 60
 Monomeren oder ggf. die Lösung einer pH-Wert
 erhöhenden Substanz zugegeben und ggf. getrock-
 net wird.
 12. Verfahren zur Herstellung von Ultraschallkon- 65
 trastmitteln nach mindestens einem der Ansprü-
 che 1—5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Mono-
 mer in einem oder mehreren Gasblasen enthal-
 tenden Lösungsmitteln ggf. unter Zusatz von Emulga-

toren oder Puffersubstanzen gelöst wird und dieser
 Lösung ggf. eine 0,2%—20%ige Lösung eines
 zweiten Monomeren oder eine pH-Wert erhöh-
 ende Substanz in gelöster oder gasförmiger Form zu-
 gegeben und ggf. getrocknet werden.

13. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekenn-
 zeichnet, daß als erstes Monomer Terephthaloyl-
 oder Sebacylchlorid oder Cyanacrylsäureester, als
 zweites Monomer L-Lysin und als organisches Lö-
 sungsmittel 2 Methyl 1,3 Butadien, Methylenchlo-
 rid, Toluol, Dioxan oder Cyclohexan verwendet
 wird.

14. Verfahren nach mindestens einem der Ansprü-
 che 6, 7, 11, 12, dadurch gekennzeichnet, daß das
 Endprodukt fein gemahlen wird.

15. Verfahren zur Herstellung von Ultraschallkon-
 trastmitteln nach mindestens einem der Ansprü-
 che 1—5, dadurch gekennzeichnet, daß in einer
 0,5—10%igen wäßrigen Lösung eines Monomeren,
 die ggf. Zusätze wie Emulgatoren (0,01—5%) oder
 Quasiemulgatoren (0,1—5%) enthält, Gasblasen er-
 zeugt und danach eine quervernetzende Substanz
 und/oder ein Reaktionsstarter zugesetzt werden.

16. Verwendung der Ultraschallkontrastmittel nach
 mindestens einem der Ansprüche 1—5 für diagno-
 stische oder therapeutische Verfahren.